



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2017

Kutane Lyme-Borreliose

Glatz, M ; Müllegger, R R

DOI: <https://doi.org/10.1007/s00105-017-3952-1>

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-138154>

Journal Article

Accepted Version

Originally published at:

Glatz, M; Müllegger, R R (2017). Kutane Lyme-Borreliose. *Der Hautarzt*, 68(4):329-339.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s00105-017-3952-1>

Kutane Lyme Borreliose – Fallstricke der serologischen Diagnostik

Martin Glatz (1), Robert R. Müllegger (2)

(1) Allergiestation, Dermatologische Klinik, Universität und Universitätsspital Zürich, Schweiz

(2) Abteilung für Dermatologie, Landesklinikum Wiener Neustadt, Österreich

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Martin Glatz

Gloriastrasse 31

8091 Zürich

Schweiz

Zusammenfassung

Die Serologie, also die Bestimmung von IgM und IgG Antikörpern gegen *B. burgdorferi* s.l. im Serum, ist die am häufigsten verwendete Labormethode zur Diagnose kutaner Manifestationen der Lyme Borreliose. Dafür wird in einem 1-ersten Schritt ein sensitiver ELISA verwendet. Ein positives oder grenzwertiges ELISA Resultat muss in einem 2-zweiten Schritt mit einem spezifischen Immunoblot bestätigt werden. Damit hat die Serologie eine Sensitivität von 80-95%. Die Diagnose eines typischen Erythema migrans wird klinisch gestellt. Die Serologie kommt nur bei atypischen Erythemata migrantia zur Anwendung. Dagegen ist die Serologie in der Diagnostik des Borrelienlymphozytoms oder der Acrodermatitis chronica atrophicans eine obligatorische Komponente. Eine positive Serologie kann auch nach erfolgreicher Therapie persistieren und ist keine Indikation für eine prolongierte antibiotische Therapie, wenn keine Symptome einer Lyme Borreliose vorliegen.

Schlüsselwörter: Lyme Borreliose, *Borrelia burgdorferi*, Erythema migrans, Serologie, Antikörper

Abstract

Serology, the detection of *B. burgdorferi*-specific IgM and IgG serum antibodies, is the most common laboratory test to diagnose cutaneous manifestations of Lyme

disease. In a 2-tiered approach, an ELISA is used as a screening test. A positive or equivocal ELISA result needs confirmation by a specific immunoblot. The sensitivity of this approach reaches 80-95%. The diagnosis of Erythema migrans is based on its typical clinical appearance. Serology is only indicated in atypical cases. In contrast, serology is mandatory in the diagnostic workup of borrelial lymphocytoma and acrodermatitis chronica atrophicans. A positive serology can persist for many years, even after adequate antibiotic treatment. A positive serology is no indication for an antibiotic treatment if typical symptoms of Lyme disease are absent.

Key words: Lyme disease, *Borrelia burgdorferi*, erythema migrans, serology, antibodies

Lernziele

Nach der Lektüre dieses Beitrags

- wissen Sie über das Risiko Bescheid, nach einem Zeckenstich an Lyme Borreliose zu erkranken
- verstehen Sie die Funktion der wichtigsten serologischen Testmethoden
- wissen Sie, wie eine leitliniengerechte serologische Diagnostik kutaner Manifestationen der Lyme Borreliose durchgeführt wird
- können Sie serologische Befunde bei kutanen Manifestationen der Lyme Borreliose interpretieren

Hintergrund

Die Lyme Borreliose wird durch eine Infektion mit Spirochäten der Gattung *Borrelia burgdorferi* sensu lato verursacht, die durch Schildzecken auf den Menschen übertragen werden (1). Mit einer Inzidenz von bis zu >400/100.000 Einwohner und Jahr ist sie die häufigste durch Zecken übertragene Krankheit der nördlichen Hemisphäre (1). In Europa wurden bisher 5 humanpathogene Genospezies von *B. burgdorferi* s.l. beschrieben (*B. afzelii*, *B. garinii*, *B. burgdorferi* sensu stricto, *B. spielmanii*, *B. bavariensis*) (2). Eine Infektion mit *B. afzelii* verursacht meist eine kutane Lyme Borreliose, die mit 80-90% die häufigste Manifestation der Lyme Borreliose darstellt (2, 3). Die 3 charakteristischen kutanen Manifestationen, die zu

unterschiedlichen Zeitpunkten nach Infektion auftreten, sind: das **Erythema migrans**, das **Borrelienlymphozytom** und die **Acrodermatitis chronica atrophicans** (Tabelle 1). Die typische Klinik, Diagnostik und Therapie der Lyme Borreliose ist hinlänglich beschrieben (1, 4, 5). Dieser Artikel fokussiert auf Probleme der serologischen Diagnostik, zu deren Verständnis zuerst immunologische und methodische Grundlagen unerlässlich sind. Die Auswirkungen auf das Patientenmanagement diskutieren wir an 3 Fallbeispielen, die typische Fragestellungen aus dem klinischen Alltag widerspiegeln.

Immunologische Grundlagen

Schildzecken werden bei Temperaturen $> 8^{\circ}\text{C}$ aktiv, suchen sich einen Wirt für eine Blutmahlzeit und haften sich dazu an dessen Haut an. Bei nur 5% der Stiche durch mit Borrelien infizierte Zecken beginnt nach 12-24 Stunden die Übertragung von Borrelien in die Haut des Menschen (6, 7). Da sie hier mit unserem Immunsystem konfrontiert werden, entwickeln sich **nur 2% aller Stiche mit einer infizierten Zecke zu einer klinisch manifesten Lyme Borreliose**. Die Immunreaktion gegen *B. burgdorferi* s.l. führt zur Ausbildung von Antikörpern der Immunglobulinklassen (Ig) M und IgG, die im Serum der Patienten gemessen werden können („Serologie“). IgM ist frühestens 2-5 Wochen nach Beginn der Infektion nachweisbar, IgG nach 3-8 Wochen (8). Die Antikörper sind gegen verschiedene Proteine von *B. burgdorferi* s.l. gerichtet, die in serologischen Tests als Testantigene verwendet werden.

Grundlagen serologischer Testmethodik

Zur Serologie der Lyme Borreliose werden meist der Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) und der Immunoblot verwendet. Beide Tests beruhen auf den **Nachweis einer spezifischen Antikörper-Antigen Bindung**. Das bei beiden Tests gleiche Prinzip ist schematisch in Abbildung 1 dargestellt: (i) Auf einem Trägermedium werden Testantigene fixiert, die aus Borrelienkulturen gewonnen oder rekombinant hergestellt wurden. (ii) Die Testantigene werden mit Patientenserum inkubiert. Im Serum des Patienten vorhandene Antikörper („primäre Antikörper“) binden spezifisch an die Testantigene. Unspezifische Antikörper binden nicht und werden entfernt. (iii) Sekundäre, mit einem Farbstoff konjugierte Antikörper werden zugegeben, die an den Fc Teil der primären Antikörper binden. (iv) Ein Enzym erzeugt mit dem Farbstoff der sekundären Antikörper eine Farbreaktion, die die

ursprüngliche Antikörper-Antigen Bindung widerspiegelt. Der Test ist positiv. Im Gegensatz zum ELISA werden beim Immunoblot die Testantigene entsprechend ihrer ~~Grösse~~Größe elektrophoretisch aufgetrennt und auf Zellulosestreifen „geblottet“. Durch die Bindung der Antikörper an die aufgetrennten Testantigene und die Farbreaktion entsteht ein Bandenmuster. Jede Bande entspricht der Antikörperbindung an ein bestimmtes Testantigen (Abbildung 2). Dadurch kann unterschieden werden, gegen welches Testantigen Antikörper gebildet wurden.

Die Heterogenität der humanpathogenen Genospezies bedingt eine Heterogenität der Proteine die eine spezifische Antikörperantwort hervorrufen. So kann es passieren, dass Testantigene von *B. afzelii* keine Antikörper bei einer Infektion durch *B. garinii* detektieren können. Dieses Problem wird vermieden durch die Verwendung **konservierter**, d.h. zwischen allen Genospezies identischer, **Peptide** als Testantigen, wie z.B. beim **C6 ELISA** (9).

Interpretation serologischer Tests

Einige der Proteine von *B. burgdorferi* s.l. die als Testantigene dienen, werden in einer frühen Phase der Infektion exprimiert und vom Immunsystem erkannt, während andere Proteine in einer späten Phase exprimiert und erkannt werden (Tabelle 2). Somit kann die Detektion von Antikörpern gegen früh oder spät exprimierte Proteine grob zwischen einer frischen oder einer schon länger andauernden Infektion mit *B. burgdorferi* s.l. unterscheiden (3). In einer frühen Phase der Infektion werden nur gegen wenige verschiedene Proteine Antikörper gebildet. Mit länger andauernder Infektion breitet sich das Spektrum der erkannten Proteine immer weiter aus und im Immunoblot sieht man ein breites Bandenmuster (3, 4). Die **Serologie** alleine kann aber **nicht sicher zwischen einer aktiven, therapiebedürftigen Infektion und einer stattgehabten Infektion unterscheiden** (4).

Praktisches Vorgehen bei der serologischen Testung

Für die serologische Diagnostik einer in Europa akquirierten Lyme Borreliose wählt man ein ~~2-stufigen~~2-stufiges **Vorgehen** (1, 3, 5). Dabei wird in einem ersten Schritt ein sensitiver ELISA zur Bestimmung der IgM und IgG Antikörper empfohlen. Nur bei einem positiven oder grenzwertigem ELISA Resultat wird in einem zweiten Schritt als Bestätigungstest ein Immunoblot aus der gleichen Probe durchgeführt. Der Grund für dieses 2-stufige Vorgehen liegt darin, dass die meisten ELISA zwar sehr sensitiv

aber nicht sehr spezifisch sind. Der Immunoblot dagegen ist weniger sensitiv aber sehr spezifisch. Die Sensitivität des 2-stufigen Vorgehens beträgt bei in Europa akquirierter Lyme Borreliose 80-95%, die Spezifität bis zu 100% (3). Die neuen C6 ELISA haben eine bessere Sensitivität und Spezifität als die herkömmlichen ELISA, vor allem in frühen Phasen einer Infektion mit *B. burgdorferi* s.l. (9). Ob ihre Spezifität aber ausreicht um die technisch aufwendigeren Immunoblots als Bestätigungstest zu ersetzen, ist noch unklar (10).

Fallbeispiele

Fallbeispiel 1.

Ein 42-jähriger Mann stellt sich mit einem vor 3 Tagen bemerkten Zeckenstich vor. Die Zecke selbst hat er mit einer Pinzette entfernt. An der Stichstelle entwickelte sich gleich eine leicht juckende rote Schwellung die nun langsam abklingt. Als passionierter Jogger ist der Patient oft im Wald und an Zeckenstiche gewöhnt, aber nun besorgt an Borreliose und deren Spätfolgen zu erkranken. Daher hat er vom Notfalldienst die Serologie bestimmen lassen und stellt sich bei Ihnen mit der Frage nach Diagnose und Therapie vor. Die von ihm entfernte Zecke bringt er in einem kleinen Plastiksack mit, sie soll auf Borrelien untersucht werden.

Sie sehen an der rechten Flanke eine 3x2 cm grosse rote Papel. Im Zentrum steckt noch der Stachel (Hypostom) der Zecke, sichtbar als kleiner schwarzer Punkt. Keine systemischen Beschwerden. Serologie: IgM negativ, IgG positiv im ELISA und Immunoblot (Antikörper gegen Osp17, OspC, VlsE, p39, p41, p100).

Wie gehen Sie weiter vor?

Unsere Empfehlung. Patient beruhigen, Zeckenrest entfernen, Zeckenstichstelle beobachten, keine weitere Diagnostik, vorerst keine Therapie, keine Untersuchung der Zecke

Begründung

Klinik. Bei der Schwellung an der Zeckenstichstelle handelt es sich um eine Arthropodenstichreaktion. Diese entsteht schnell durch die lokale Entzündungsreaktion auf den Zeckenstich, und nicht durch eine Infektion mit *B.*

burgdorferi s.l. Arthropodenstichreaktionen jucken meist, werden selten grösser als 5 cm im Durchmesser und heilen innerhalb weniger Tage ab (4). Im Gegensatz dazu entsteht ein **Erythema migrans** durch die Immunreaktion gegen *B. burgdorferi* s.l., im Durchschnitt **14 Tage (3-180 Tage) nach dem Zeckenstich** (4, 11). Die Diagnose des Erythema migrans wird klinisch gestellt, wenn (i) die Rötung an der Zeckenstichstelle entsteht, (ii) ein zeitlicher Zusammenhang zum Zeckenstich besteht und (iii) ein zentrifugales Wachstum über 5 cm im Durchmesser während einiger Tage bis Wochen beobachtet wird (11). Darauf beruht unsere Empfehlung, die Zeckenstichstelle über einige Wochen zu beobachten.

Labor. Die Bestimmung der Serologie war zum Zeitpunkt des Zeckenstiches nicht sinnvoll. Erstens muss dazu ein klinisch begründeter Verdacht auf eine Lyme Borreliose vorliegen, was hier nicht der Fall war. Zweitens war der Zeitraum zwischen Zeckenstich und Labortest (1 Tag?) zu kurz um eine messbare Antikörperantwort auszubilden. Das positive IgG mit dem breiten Bandenmuster im Immunoblot passt nicht zu einer frischen Infektion bei vor kurzem erfolgtem Zeckenstich. Die positive Serologie erklärt sich durch:

- Eine **Seronarbe**, also ein persistierend positiver IgM und/oder IgG Antikörpertiter nach früher durchgemachter, unbemerkter oder klinisch erfolgreich behandelter Infektion mit *B. burgdorferi* s.l. (12). Seronarben kommen bei $\leq 20\%$ der gesunden Normalbevölkerung und $\leq 50\%$ der Individuen mit hohem Zecken-Expositionsrisiko (Forstarbeiter, Bauern, Sportler) vor (13). Seronarben sind ohne klinische Relevanz und bedürfen keiner Therapie (5).
- Ein **falsch positiver Antikörpertiter** durch immunologische Kreuzreaktionen bei Infektion mit anderen Spirochäten (*Treponema pallidum*, Leptospiren) oder Viren (Epstein-Barr Virus, Influenza Viren, Cytomegalie Virus, Herpesviren, Parvovirus B19, etc.), oder bei Autoimmunerkrankungen (Rheumatoide Arthritis, systemischer Lupus erythematoses) (4).

Therapie. Eine prophylaktische Antibiotikatherapie nach Zeckenstichen wird bei ~~fehlen~~ **Fehlen** von klinischen Manifestationen einer Lyme Borreliose ganz klar nicht empfohlen (5).

Untersuchung der Zecke. Eine Untersuchung der Zecke auf eine Infektion mit *B. burgdorferi* s.l. mittels PCR wird nicht empfohlen. Zwar sind in endemischen Gebieten 20-50% der Zecken mit *B. burgdorferi* s.l. infiziert (14). Aber selbst der Stich durch eine infizierte Zecke verursacht nicht sicher eine Infektion.

Fallbeispiel 2.

Ein 28-jähriger Mann aus dem Südosten Österreichs stellt sich im Mai mit einem roten Fleck an der rechten Flanke vor. Der Fleck wurde vor 10 Tagen bemerkt und wächst schnell (aktueller Durchmesser 12 cm). Der Fleck ist flächig livid-rot, scharf begrenzt, und juckt leicht. Keine Allgemeinsymptome. Der Grundversorger denkt zwar an ein Erythema migrans, jedoch ist für ihn die Klinik nicht typisch, die Serologie für IgM und IgG ist negativ und der Patient kann sich seit Jahren an keinen Zeckenstich erinnern. Die Zuweisung erfolgt für weitere Abklärungen und zur Einleitung einer Therapie.

Wie gehen Sie weiter vor?

Unsere Empfehlung. Diagnosestellung eines Erythema migrans, keine weiteren Abklärungen, Therapie mit Doxycyclin 200mg täglich für 2 Wochen

Begründung.

Anamnese. Das zentrifugale Wachstum eines Erythems in einem hoch endemischen Gebiet für Lyme Borreliose (Südosten Österreichs) zur Zeit der höchsten Zeckenaktivität im Frühling oder Herbst suggeriert ein Erythema migrans. Bis zu 2/3 aller Patienten mit Lyme Borreliose können sich an keinen Zeckenstich erinnern.

Eine negative Zeckenstichanamnese ~~schliesst~~schließt einen Zeckenstich nicht aus. (15).

Klinik. Beim Patienten liegt ein **solitär-makuläres Erythema migrans** vor, **der häufigste morphologische Typ** ist. Der in der Literatur oft als typisch erachtete solitär-anuläre Typ ist seltener (4). Bei der Hälfte der Patienten juckt oder brennt das Erythema migrans (15). In diesem Fall ist das klinische Bild mit der Anamnese also typisch und reicht wie in 90% aller Fälle zur Diagnosestellung eines Erythema migrans aus (16).

Serologie. Eine Serologie ist nicht indiziert, da die Diagnose klinisch gestellt wird. Für die negative Serologie trotz tatsächlich vorhandener Lyme Borreliose gibt es folgende Erklärungen:

- **50% der Erythema migrans** Patienten haben zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine **negative Serologie** (17). Nach weiteren 4 Wochen wird bei bis zu 90% aller Patienten die Serologie positiv (Serokonversion). Daher ist bei Patienten mit atypischem Erythema migrans und begründetem klinisch-anamnestischen Verdacht eine Verlaufsserologie 2-4 Wochen nach der ersten negativen Serologie sinnvoll (18).
- Die verwendeten Testantigene stammen von einer anderen *B. burgdorferi* s.l. Genospezies als diejenige, die den aktuellen Infekt verursacht.
- Bei in Europa akquirierter Lyme Borreliose ist die Infektion mit *B. burgdorferi* s.l. häufig auf die Haut beschränkt. Wenn der Erreger nicht disseminiert, kommt es zu keiner messbaren Antikörperantwort im Serum (19).
- Eine frühzeitig begonnene antibiotische Therapie kann eine Serokonversion verhindern (20).

Weitere Labordiagnostik. Bei klinisch unklaren Fällen und persistierend negativer Serologie empfiehlt sich eine Hautbiopsie von der entzündlichen Peripherie des Erythems (21). Aus der Hautbiopsie kann versucht werden, *B. burgdorferi* s.l. direkt mittels Polymerase Kettenreaktion (PCR) oder Kultivierung nachzuweisen. Beide Methoden haben aber eine unzureichende Sensitivität von 50-77% (22, 23), sind teuer und zeitaufwendig, und bleiben daher seltenen Fällen vorbehalten.

Fallbeispiel 3.

Bei einer 63-jährigen Patientin wurde vor 5 Jahren ein Erythema migrans am linken Oberschenkel diagnostiziert. Die damals gemachte Serologie war positiv für IgM und IgG. Unter einer Therapie mit Doxycyclin 200mg täglich für 21 Tage kam es innerhalb von 14 Tagen zu einem vollständigen Abheilen des Erythema migrans. Vor 3 Jahren Auftreten von Polyarthralgien, Müdigkeit und Konzentrationsschwierigkeiten. Eine Kontroll-Serologie war weiterhin positiv für IgM und IgG. Aufgrund der Beschwerden und der positiven Serologie wurde die Diagnose

eines „Post-treatment Lyme disease syndromes“ (PTLDS) gestellt, und eine intravenöse Therapie mit ~~Rocephin~~ Ceftriaxon 2g an 2 Tagen pro Woche begonnen.

Kommentar [A1]: bitte Ceftriaxon (nicht Handelsname) verwenden

Die ~~Ceftriaxon~~ ~~Rocephin~~therapie wurde über 5 Monate weiter geführt, bis die Beschwerden ~~schliesslich~~ ~~schließlich~~ sistierten. Die Borrelien Serologie blieb

Kommentar [A2]: s.o.

unverändert positiv. Vor 2 Monaten Rezidiv der Polyarthralgien mit Müdigkeit und Konzentrationsschwierigkeiten, wieder eine positive Serologie für IgM und IgG.

Daher Diagnosestellung eines persistierenden PTLDS und neuerliche Einleitung

einer ~~Ceftriaxon~~ ~~Rocephin~~therapie mit 2g an 2 Tagen pro Woche, seit nun 4 Wochen.

Kommentar [A3]: s.o.

Die Zuweisung an Sie erfolgt nun mit der Frage nach dem weiteren Vorgehen.

Wie gehen Sie weiter vor?

Unsere Empfehlung. Klärendes Gespräch mit der Patientin und Angehörigen zum Thema PTLDS, Stoppen der antibiotischen Therapie, keine Verlaufs-Serologie mehr

Begründung

Klinik. Einige Patienten leiden nach *lege artis* therapierter und klinisch abgeheilter

Lyme Borreliose für Monate bis Jahre unter unspezifischen Symptomen mit

Polyarthralgien/Polymyalgien, Müdigkeit und/oder kognitiven Funktionsdefiziten.

Früher als „Chronische Lyme Borreliose“ bezeichnet, wird in der aktuellen Literatur

dieser Symptomkomplex als PTLDS bezeichnet. ~~Es gibt keine verlässlichen~~

~~epidemiologischen Daten zur Häufigkeit des PTLDS~~ (24). Ob es sich dabei um eine

Kommentar [A4]: gibt es Häufigkeiten dafür?

Krankheitsentität handelt ist unklar. Als Ursache -werden eine persistierende

Infektion mit *B. burgdorferi* s.l. (25, 26), oder eine postinfektiöse Autoimmunreaktion

(27) diskutiert, wie man sie vom Reiter Syndrom oder dem rheumatischen Fieber

kennt.

Serologie. In diesem Fall stützt sich die Diagnose des PTLDS auch auf eine

persistierend positive Serologie trotz Therapie des Erythema migrans. Auch nach

klinisch erfolgreicher antibiotischer Therapie eines Erythema migrans bleiben bei

12% der Patienten IgM und bei 11% IgG Antikörper lange Zeit positiv. Das ist kein

Hinweis auf ein Therapieversagen und somit keine Indikation für eine prolongierte

antibiotische Therapie. Verlaufs-Serologien zur Kontrolle des Therapieerfolges sind

nicht indiziert (17).

Therapie. Patienten mit der Diagnose PTLDS werden oft über viele Monate antibiotisch behandelt, was zu keiner verbesserten Lebensqualität führt (28). Dem stehen die Risiken einer langdauernden Antibiotikatherapie mit zum Teil lebensbedrohlichen Komplikationen gegenüber (29). Daher wird bei PTLDS definitiv keine prolongierte Antibiotikatherapie empfohlen (5, 26). Die Betreuung von PTLDS Patienten stellt für alle behandelnden Ärzte eine Herausforderung dar. Meist hilft ein aufklärendes Gespräch mit dem Hinweis, dass es sich nicht um eine aktive Infektion handelt, Wiederholungen der Serologie sinnlos sind und eine weitere antibiotische Therapie nutzlos ist und gefährlich sein kann. Die Centers for Disease Control and Prevention empfehlen abzuwarten, da die Symptome meist selbstlimitierend sind (<http://www.cdc.gov/lyme/postLDS/index.html>). Andere organische Ursachen der Beschwerden sollte man ~~ausschliessen~~ausschließen.

Serologische Diagnostik anderer kutaner Manifestationen

Zur Vollständigkeit diskutieren wir kurz die serologische Diagnostik der beiden anderen typischen Manifestationen der Lyme Borreliose (4, 5).

Borrelienlymphozytom

- Bestimmung der Serologie in allen Fällen obligatorisch
- Serologie positiv in >90%, meist für IgG
- Bei klinisch unklaren Fällen zusätzlich Histologie, Immunhistochemie, Borrelien-PCR (-Kultur) Schwerkettenrearrangement,

Acrodermatitis chronica atrophicans

- Bestimmung der Serologie in allen Fällen obligatorisch
- IgG in 100% positiv (conditio sine qua non für die Diagnose)
- Zusätzlich Histologie, Borrelien-PCR (-Kultur)

Fazit für die Praxis

- Die Diagnose des typischen Erythema migrans erfolgt klinisch und anamnestisch. Die Serologie ist bei 50% der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung negativ und nur bei klinisch unklaren Fällen indiziert. Eine negative Serologie ~~schliesst~~schließt ein Erythema migrans nicht aus.

- Zur Diagnose des Borrelienlymphozytoms und der Acrodermatitis chronica atrophicans ist die Durchführung der Serologie obligatorisch.
- Auch bei einem klinisch erfolgreich behandelten Erythema migrans muss eine positive Serologie nicht negativ werden. Daher sind serologische Verlaufskontrollen zur Kontrolle des Therapieerfolges nicht indiziert.
- Eine positive Serologie kann durch eine abgelaufene Infektion mit *B. burgdorferi* s.l., sowie durch Kreuzreaktionen bei Infektionen mit anderen Spirochäten oder Viren und durch Autoimmunerkrankungen verursacht sein.
- Eine positive Serologie ist ohne typische klinische Zeichen einer Lyme Borreliose keine Indikation für eine antibiotische Therapie.

CME Fragen

1) Wie hoch ist die vermutete Inzidenz der Lyme Borreliose pro 100.000 Einwohner und Jahr in hochendemischen Gebieten?

- a) < 10
- b) 20
- c) 80 bis 100
- d) > 200
- e) > 400

Richtige Antwort: e

2) Wieviel Prozent der Stiche einer mit *B. burgdorferi* s.l. infizierten Zecke führen tatsächlich zu einer Lyme Borreliose?

- a) 1%
- b) 2%
- c) 3%
- d) 4%
- e) 5%

Richtige Antwort: b

3) Welche Aussage für die serologischen Testmethoden ELISA und Immunoblot ist nicht korrekt?

- a) Das Testprinzip beruht auf einer spezifischen Antikörper-Antigen Bindung
- b) Die Testantigene stammen aus Borrelienkulturen oder werden rekombinant hergestellt
- c) Ein positives Testergebnis wird durch eine enzymatische Farbreaktion angezeigt
- d) Beim ELISA wird die Antikörperantwort gegen verschiedene Testantigene differenziert
- e) Tests mit konservierten Testantigenen detektieren Infektionen mit allen Genospezies

Richtige Antwort: d

4) Wie hoch ist die Sensitivität des 2-stufigen Vorgehens in der serologischen Diagnostik, mit einem ELISA als Suchtest und einem Immunoblot als Bestätigungstest bei einem positiven oder grenzwertigem ELISA?

- a) 60-75%
- b) 65-80%
- c) 70-85%
- d) 75-90%
- e) 80-95%

Richtige Antwort: e

5) Welche Aussage über eine Arthropodenstichreaktion trifft nicht zu?

- a) Im Gegensatz zum Erythema migrans entwickelt sie sich sofort nach einem Zeckenstich
- b) Im Gegensatz zum Erythema migrans heilt sie innerhalb weniger Tage folgenlos ab
- c) Eine positive Borrelien Serologie schliesst eine Arthropodenstichreaktion aus
- d) Eine Arthropodenstichreaktion kann wie ein Erythema migrans leicht jucken
- e) Sie entsteht durch die Entzündungsreaktion gegen den Zeckenstich und nicht durch eine Borrelien Infektion

Richtige Antwort: c

6) Welche Aussage über eine positive Borrelien Serologie ist nicht korrekt?

- a) Sie kann durch eine aktuelle Infektion mit *B. burgdorferi* s.l. bedingt sein
- b) Sie kann durch eine früher durchgemachte Infektion mit *B. burgdorferi* s.l. bedingt sein
- c) Sie kann durch eine Infektion mit anderen Spirochäten oder Viren bedingt sein
- d) Sie ist auch ohne Symptome einer Lyme Borreliose eine Indikation für eine Therapie
- e) Sie kommt bei $\leq 50\%$ von Personen mit hohem Expositionsrisiko für Zeckenstiche vor

Richtige Antwort: d

7) Bei Ihnen stellt sich während eines ungewöhnlich warmen Januars ein Patient mit einem vor 3 Tagen bemerkten, randbetonten und scharf begrenzten roten Fleck am

Oberschenkel vor. Der Fleck wird immer grösser, sein Durchmesser beträgt nun 8 cm. An einen Zeckenstich kann er sich nicht erinnern, aber als Forstarbeiter wird er häufig von Zecken gestochen. Wie gehen sie weiter vor?

- a) Sie denken an ein Erythema migrans. Sie biopsieren zur Diagnosesicherung, da die Serologie wegen der Möglichkeit einer Seronarbe nicht aussagekräftig ist
- b) Sie stellen die Diagnose eines Erythema migrans, verzichten aber auf weitere diagnostische Schritte und beginnen mit einer antibiotischen Therapie
- c) Sie ~~schliessens~~schließen ein Erythema migrans aus, da es im Januar noch zu früh für Zecken ist, und klären den Patienten für andere Differentialdiagnosen ab
- d) Sie denken an ein Erythema migrans und führen zur Diagnosesicherung eine Serologie durch. Bei negativer Serologie wiederholen sie diese in 4 Wochen.
- e) Sie denken an ein Erythema migrans. Um sicher zu gehen warten Sie mit einer Therapie, bis das Erythem > 10 cm im Durchmesser grossgroß wird.

Richtige Antwort: b

8) Ein Patient hat vor 4 Tagen ein typisches, 7x9 cm grossesgroßes Erythema migrans am Stamm entdeckt. Die Zecke steckt sogar noch im Zentrum des Erythems in der Haut. Die Serologie ist aber negativ. Welche Erklärung für die negative Serologie ist nicht korrekt?

- a) Es handelt sich mit grosser Wahrscheinlichkeit um kein Erythema migrans
- b) Wegen der kurzen Anamnese hat noch keine Serokonversion statt gefunden
- c) Die serologischen Tests verwendeten Testantigene anderer Genospezies
- d) Der Patient nimmt seit Bemerkung des Flecks ein Antibiotikum ein
- e) Die Infektion mit *B. burgdorferi* s.l. blieb bisher auf die Haut beschränkt

Richtige Antwort: a

9) Bei einer Patientin wurde vor Jahren ein Erythema migrans diagnostiziert, das unter einer *lege artis* Therapie schnell abheilte. Nun stellt sie sich mit Polyarthralgien, Myalgien und Kopfschmerzen vor, die seit vielen Monaten bestehen. Die Haut ist erscheinungsfrei. Eine extern bestimmte, aktuelle Serologie gegen *B. burgdorferi* s.l. ist positiv. Nach Internetrecherche diagnostiziert sich die Patientin mit PTLDS und wünscht deswegen eine antibiotische Therapie. Wie gehen sie vor?

- a) Sie verschreiben Doxycyclin 200 mg täglich für 3 Wochen
- b) Sie führen mit der Patientin ein aufklärendes Gespräch
- c) Sie verschreiben ~~Rocephin~~ Ceftriaxon 2g 2x pro Woche für 3 Monate
- d) Sie führen eine serologische Kontrolluntersuchung durch
- e) Sie organisieren eine Liquorpunktion beim Neurologen

Richtige Antwort: b

Kommentar [A5]: s.o.

10) Bei wie vielen Patienten bleibt die Serologie auch nach klinisch erfolgreich
therapiertem Erythema migrans positiv

- a) Nie
- b) > 4%
- c) > 6%
- d) > 8%
- e) > 10%

Richtige Antwort: e

Legenden

Abbildung 1. Prinzip serologischer Testmethoden

Abbildung 2. Bandenmuster eines Immunoblots. Jeder Teststreifen entspricht
einer Patientenprobe.

Literatur

1. Stanek G, Wormser GP, Gray J, Strle F. Lyme borreliosis. Lancet, 2012; 379: 461-473.
2. Fingerle V, Schulte-Spechtel UC, Ruzic-Sabljic E, Leonhard S, Hofmann H, Weber K, et al. Epidemiological aspects and molecular characterization of *Borrelia burgdorferi* s.l. from southern Germany with special respect to the new species *Borrelia spielmanii* sp. nov. Int J Med Microbiol, 2008; 298: 279-290.
3. Wilske B, Fingerle V, Schulte-Spechtel U. Microbiological and serological diagnosis of Lyme borreliosis. FEMS Immunol Med Microbiol, 2007; 49: 13-21.
4. Mullegger RR, Glatz M. Skin manifestations of lyme borreliosis: diagnosis and management. Am J Clin Dermatol, 2008; 9: 355-368.
5. Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, Halperin JJ, Steere AC, Klemperer MS, et al. The clinical assessment, treatment, and prevention of lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis, 2006; 43: 1089-1134.
6. des Vignes F, Piesman J, Heffernan R, Schulze TL, Stafford KC, 3rd, Fish D. Effect of tick removal on transmission of *Borrelia burgdorferi* and *Ehrlichia phagocytophila* by *Ixodes scapularis* nymphs. J Infect Dis, 2001; 183: 773-778.
7. Radolf JD, Caimano MJ, Stevenson B, Hu LT. Of ticks, mice and men: understanding the dual-host lifestyle of Lyme disease spirochaetes. Nat Rev Microbiol, 2012; 10: 87-99.
8. Schriefer ME. Lyme Disease Diagnosis: Serology. Clin Lab Med, 2015; 35: 797-814.
9. Branda JA, Linskey K, Kim YA, Steere AC, Ferraro MJ. Two-tiered antibody testing for Lyme disease with use of 2 enzyme immunoassays, a whole-cell sonicate enzyme immunoassay followed by a VlsE C6 peptide enzyme immunoassay. Clin Infect Dis, 2011; 53: 541-547.
10. Wormser GP, Schriefer M, Aguero-Rosenfeld ME, Levin A, Steere AC, Nadelman RB, et al. Single-tier testing with the C6 peptide ELISA kit compared with two-tier testing for Lyme disease. Diagn Microbiol Infect Dis, 2013; 75: 9-15.
11. Strle F, Stanek G. Clinical manifestations and diagnosis of lyme borreliosis. Curr Probl Dermatol, 2009; 37: 51-110.
12. Kalish RA, McHugh G, Granquist J, Shea B, Ruthazer R, Steere AC. Persistence of immunoglobulin M or immunoglobulin G antibody responses to *Borrelia burgdorferi* 10-20 years after active Lyme disease. Clin Infect Dis, 2001; 33: 780-785.

Formatiert: Englisch (USA)

13. Wilking H, Fingerle V, Klier C, Thamm M, Stark K. Antibodies against *Borrelia burgdorferi* sensu lato among Adults, Germany, 2008-2011. *Emerg Infect Dis*, 2015; 21: 107-110.
14. Glatz M, Mullegger RR, Maurer F, Fingerle V, Achermann Y, Wilske B, et al. Detection of *Candidatus Neorhlichia mikurensis*, *Borrelia burgdorferi* sensu lato genospecies and *Anaplasma phagocytophilum* in a tick population from Austria. *Ticks Tick Borne Dis*, 2014; 5: 139-144.
15. Strle F, Videcnik J, Zorman P, Cimperman J, Lotric-Furlan S, Maraspin V. Clinical and epidemiological findings for patients with erythema migrans. Comparison of cohorts from the years 1993 and 2000. *Wien Klin Wochenschr*, 2002; 114: 493-497.
16. Lipsker D, Lieber-Mbomeyo A, Hedelin G. How accurate is a clinical diagnosis of erythema chronicum migrans? Prospective study comparing the diagnostic accuracy of general practitioners and dermatologists in an area where lyme borreliosis is endemic. *Arch Dermatol*, 2004; 140: 620-621.
17. Glatz M, Golestani M, Kerl H, Mullegger RR. Clinical relevance of different IgG and IgM serum antibody responses to *Borrelia burgdorferi* after antibiotic therapy for erythema migrans: long-term follow-up study of 113 patients. *Arch Dermatol*, 2006; 142: 862-868.
18. Smith RP, Schoen RT, Rahn DW, Sikand VK, Nowakowski J, Parenti DL, et al. Clinical characteristics and treatment outcome of early Lyme disease in patients with microbiologically confirmed erythema migrans. *Ann Intern Med*, 2002; 136: 421-428.
19. Strle F, Nadelman RB, Cimperman J, Nowakowski J, Picken RN, Schwartz I, et al. Comparison of culture-confirmed erythema migrans caused by *Borrelia burgdorferi* sensu stricto in New York State and by *Borrelia afzelii* in Slovenia. *Ann Intern Med*, 1999; 130: 32-36.
20. Dattwyler RJ, Volkman DJ, Luft BJ, Halperin JJ, Thomas J, Golightly MG. Seronegative Lyme disease. Dissociation of specific T- and B-lymphocyte responses to *Borrelia burgdorferi*. *N Engl J Med*, 1988; 319: 1441-1446.
21. Weger W, Mullegger RR. Histopathology and immunohistochemistry of dermatoborreliosis. *Acta Dermatoven APA*, 2001; 10: 135-142.
22. Zore A, Ruzic-Sabljic E, Maraspin V, Cimperman J, Lotric-Furlan S, Pikelj A, et al. Sensitivity of culture and polymerase chain reaction for the etiologic diagnosis of erythema migrans. *Wien Klin Wochenschr*, 2002; 114: 606-609.
23. Stupica D, Lusa L, Maraspin V, Bogovic P, Vidmar D, O'Rourke M, et al. Correlation of Culture Positivity, PCR Positivity, and Burden of *Borrelia burgdorferi* Sensu Lato in Skin Samples of Erythema Migrans Patients with Clinical Findings. *PLoS One*, 2015; 10: e0136600.
24. Cairns V, Godwin J. Post-Lyme borreliosis syndrome: a meta-analysis of reported symptoms. *Int J Epidemiol*, 2005; 34: 1340-1345.

Formatiert: Englisch (USA)

Formatiert: Englisch (USA)

Formatiert: Englisch (USA)

25. Embers ME, Barthold SW, Borda JT, Bowers L, Doyle L, Hodzic E, et al. Persistence of *Borrelia burgdorferi* in rhesus macaques following antibiotic treatment of disseminated infection. *PLoS One*, 2012; 7: e29914.
26. Feder HM, Jr., Johnson BJ, O'Connell S, Shapiro ED, Steere AC, Wormser GP, et al. A critical appraisal of "chronic Lyme disease". *N Engl J Med*, 2007; 357: 1422-1430.
27. Crowley JT, Strle K, Drouin EE, Pianta A, Arvikar SL, Wang Q, et al. Matrix metalloproteinase-10 is a target of T and B cell responses that correlate with synovial pathology in patients with antibiotic-refractory Lyme arthritis. *J Autoimmun*, 2016; 69: 24-37.
28. Berende A, ter Hofstede HJ, Vos FJ, van Middendorp H, Vogelaar ML, Tromp M, et al. Randomized Trial of Longer-Term Therapy for Symptoms Attributed to Lyme Disease. *N Engl J Med*, 2016; 374: 1209-1220.
29. De Wilde M, Speeckaert M, Callens R, Van Biesen W. Ceftriaxone-induced immune hemolytic anemia as a life-threatening complication of antibiotic treatment of 'chronic Lyme disease'. *Acta Clin Belg*, 2016: 1-5.